

Spezielle Sicherheitsinformationen für Leflunomid STADA

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum [„disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)] zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis oder aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).

Als Bestandteil der Zulassung von Leflunomid hat der Zulassungsinhaber im Rahmen eines Risikomanagementplans für das Produkt Informationsmaterial entwickelt. Dazu gehört auch diese Arztbroschüre für Ärzte, die Leflunomid verschreiben oder voraussichtlich verschreiben werden.

Dieses Informationsmaterial hat das Ziel, verschiedene Risiken zu minimieren, die im Rahmen des für Leflunomid erstellten Risikomanagementplans festgestellt wurden.

Die wichtigsten Risiken, die Sie kennen sollten, wenn Sie Leflunomid verschreiben, beinhalten:

- das Risiko schwerwiegender Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird,
- das Risiko einer Hepatotoxizität, einschließlich sehr seltener Fälle schwerer Leberschäden, die einen tödlichen Ausgang nehmen können,
- das Risiko einer synergistischen Hepa- oder Hämatotoxizität bei gleichzeitiger Verabreichung weiterer DMARDs sowie bei Umstellung auf ein anderes DMARD,
- das Risiko von Infektionen, einschließlich seltener Fälle von opportunistischen Infektionen, die einen tödlichen Ausgang nehmen können.

Zur Minimierung dieser Risiken sind die Beratung der Patienten, eine sorgfältige Überwachung und das Befolgen der Empfehlungen hinsichtlich des Auswaschverfahrens notwendig.

Vollständige Informationen zum Arzneimittel finden Sie in der aktuell genehmigten Fachinformation von Leflunomid STADA.

BERATUNG DER PATIENTEN

Bevor Sie die Behandlung mit Leflunomid aufnehmen, stellen Sie bitte sicher, dass die Patienten über wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Leflunomid-Therapie und die geeigneten Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung dieser Risiken informiert wurden. Zu diesem Zweck wurde vom Zulassungsinhaber zusätzlich zu dieser speziellen Sicherheitsinformation ein spezifisches Informationsblatt für die Patienten entwickelt.

SCHWANGERSCHAFT

Bitte informieren Sie Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen die schwanger werden möchten und Männer, die ein Kind zeugen möchten, über das Risiko von Schädigungen des Ungeborenen durch Leflunomid und die Notwendigkeit, einen zuverlässigen Empfängnischutz zu praktizieren. Bitte besprechen Sie auch die einzuhaltenden Maßnahmen für den Fall einer unbeabsichtigten Schwangerschaft während und nach Absetzen der Therapie. Diese Informationen sollten vor Behandlungsbeginn gegeben werden, sowie regelmäßig während der Behandlung und nach dem Beenden der Behandlung.

Risiko von Schädigungen des Ungeborenen

Frauen

Aufgrund von Erfahrungen in tierexperimentellen Studien wird vermutet, dass der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursacht, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist Leflunomid STADA während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 2 Jahre (siehe „Wartezeit“ weiter unten) bzw. bis zu 11 Tage (siehe „Auswaschmaßnahmen“ weiter unten) nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen sind darauf aufmerksam zu machen, dass sie bei jeder Verzögerung im Einsetzen der Monatsblutung oder bei jedem anderen Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt, sofort ihren Arzt benachrichtigen müssen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen; bei einem positiven Ergebnis müssen Arzt und Patientin das Risiko für die Schwangerschaft besprechen. Möglicherweise kann ein rasches Absenken des Blutspiegels des aktiven Metaboliten durch Einleitung des nachfolgend beschriebenen Verfahrens zur Arzneistoffelimination bei der ersten Verzögerung der Regel das Leflunomid-bedingte Risiko für den Fetus verringern.

Bei Frauen, die mit Leflunomid behandelt werden und schwanger werden wollen, wird eine der folgenden Vorgehensweisen empfohlen, um sicherzustellen, dass der Fetus keinen toxischen A771726-Konzentrationen ausgesetzt wird (Ziel ist eine Konzentration unter 0,02 mg/l):

STATUS	EMPFEHLUNGEN
Frauen im gebärfähigen Alter	Zuverlässiger Empfängnisschutz während und bis zu 2 Jahre nach Absetzen der Therapie ist erforderlich
Jede Verzögerung im Einsetzen der Monatsblutung oder Jeder andere Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt	Sofortige Durchführung eines Schwangerschaftstests Bei bestätigter Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none">• Leflunomid STADA absetzen• Auswaschverfahren einleiten (siehe unten)• A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten)• Mit der Patientin über die Risiken für die Schwangerschaft sprechen
Frauen, die schwanger werden möchten	<ul style="list-style-type: none">• Die Risiken für die Schwangerschaft mit der Patientin besprechen und sie darauf hinweisen, dass eine Wartezeit von 2 Jahren nach Absetzen der Therapie erforderlich ist, bevor sie schwanger werden dürfen. Ist eine Wartezeit von bis zu etwa 2 Jahren mit verlässlichem Empfängnisschutz nicht praktikabel, kann die vorsorgliche Einleitung von Auswaschmaßnahmen ratsam sein.• Auswaschverfahren einleiten (siehe unten)• A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten)

Wartezeit

Man muss davon ausgehen, dass die A771726-Plasmaspiegel für einen längeren Zeitraum über 0,02 mg/l liegen. Ein Absinken der Konzentration unter 0,02 mg/l ist erst etwa 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid zu erwarten.

Nach einer Wartezeit von 2 Jahren wird die Plasmakonzentration von A771726 zum ersten Mal gemessen. In der Folge muss die A771726-Plasmakonzentration nach einem Intervall von mindestens 14 Tagen nochmals bestimmt werden. Wenn beide Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l liegen, ist kein teratogenes Risiko zu erwarten.

Auswaschmaßnahmen

Um eine 2-jährige Wartezeit zu vermeiden, sollten die Patienten über die Möglichkeit eines Auswaschverfahrens informiert werden.

Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Progestagenen so beeinflussen, dass ein zuverlässiger Empfängnischutz mit oralen Kontrazeptiva während der Auswaschmaßnahmen mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver nicht garantiert werden kann. Es wird daher empfohlen, andere Methoden des Empfängnischutzes anzuwenden.

Unabhängig von dem gewählten Auswaschverfahren, ist im Anschluss ebenfalls eine Überprüfung des Plasmaspiegels durch zwei getrennte Tests im Abstand von mindestens 14 Tagen und eine Wartezeit von 1½ Monaten zwischen dem ersten Messen eines Plasmaspiegels unter 0,02 mg/l und der Befruchtung erforderlich.

Das Auswaschverfahren sollte nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid wie folgt durchgeführt werden:

- 8 g Colestyramin 3-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen, oder
- 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen

Männer

Da die Möglichkeit einer über den Mann vermittelten Fetotoxizität besteht, soll ein zuverlässiger Empfängnischutz während der Behandlung mit Leflunomid gewährleistet sein.

Bei Männern, die ein Kind zeugen möchten, ist das gleiche Auswaschverfahren, wie es für Frauen empfohlen wird, in Erwägung zu ziehen.

Zwischen dem ersten Auftreten einer Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/L und der Befruchtung ist eine Wartezeit von 3 Monaten erforderlich.

LEBERTOXIZITÄT

Während der Behandlung mit Leflunomid wurde in seltenen Fällen über schwere Leberschäden berichtet, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf. Häufig wurden gleichzeitig andere hepatotoxische Arzneimittel verabreicht. Es ist daher unbedingt erforderlich, dass die folgenden Überwachungsmaßnahmen streng eingehalten werden.

Kontrolle der Leberenzyme

LABORTESTS	HÄUFIGKEIT
Es muss mindestens ALT (SGPT) kontrolliert werden.	Vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung
	Falls stabil, anschließend alle 8 Wochen

Bestätigte ALT-Erhöhungen	Dosisanpassung/Absetzen
Zwischen dem 2- bis 3fachen der oberen Normgrenze	Durch eine Dosisreduktion von 20 mg/Tag auf 10 mg/Tag ist möglicherweise eine weitere Verabreichung von Leflunomid STADA bei wöchentlichen Kontrollen möglich.
Erhöhte Werte über dem 2- bis 3fachen der oberen Normgrenze persistieren trotz Dosisreduzierung – oder – Anstieg auf mehr als das 3fache der oberen Normgrenze	Leflunomid STADA absetzen Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“) und Leberenzyme bis zur Normalisierung kontrollieren.

Es wird aufgrund möglicher additiver hepatotoxischer Effekte empfohlen, während der Behandlung mit Leflunomid Alkohol zu meiden.

Da der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, in hohem Maß an Proteine gebunden wird und über hepatische Metabolisierung und Gallesekretion ausgeschieden wird, können die Plasmaspiegel von A771726 bei Patienten mit Hypoproteinämie erhöht sein. Bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie oder eingeschränkter Leberfunktion ist Leflunomid STADA daher kontraindiziert.

HÄMATOTOXIZITÄT

Es gibt seltene Fälle von Panzytopenie, Leukopenie (Leukozyten $< 2 \text{ G} / \text{l}$), Eosinophilie und sehr seltene Fälle von Agranulozytose. Es ist wichtig, dass die folgenden Empfehlungen für die Prüfung genau eingehalten werden:

Blutbildkontrollen

LABORTESTS	HÄUFIGKEIT
Es muss ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl, erstellt werden.	Vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung
	Anschließend alle 8 Wochen
ABSETZEN	
Schwere hämatologische Reaktionen, einschließlich Panzytopenie	Leflunomid STADA und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien absetzen Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“)

DMARDS

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen DMARDS

Die gleichzeitige Verabreichung von hepato- oder hämatotoxischen DMARDS (z.B. Methotrexat) ist nicht empfehlenswert; da eine solche Therapie zu additiver oder gar synergistischer Toxizität (z.B. Hepato- oder Hämatotoxizität) führen kann. Deshalb ist die Einleitung einer Behandlung mit Leflunomid sorgfältig unter Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Besonderheiten zu überlegen.

Wechsel zu einem anderen DMARD

Da Leflunomid eine lange Verweildauer im Körper besitzt, kann die Umstellung auf ein anderes DMARD (z.B. Methotrexat), wenn kein Auswaschverfahren durchgeführt wird, auch längerfristig nach beendeter Gabe von Leflunomid das Risiko additiver Effekte/Unverträglichkeiten erhöhen (z.B. Beeinflussung der Kinetik, Organtoxizität).

INFEKTIONEN

Die immunsuppressiven Eigenschaften von Leflunomid können die Anfälligkeit von Patienten für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen und in seltenen Fällen schwere unkontrollierte Infektionen (z.B. Sepsis) sowie schwere Infektionen, wie eine Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML), verursachen.

Patienten mit Tuberkulinreaktivität müssen wegen des Risikos einer Tuberkulose sorgfältig überwacht werden.

Treten schwere, unkontrollierte Infektionen auf, kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Leflunomid zu unterbrechen und Auswaschmaßnahmen einzuleiten (siehe oben).

Leflunomid ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit schwerem Immundefekt, z.B. AIDS
- Patienten mit schweren Infektionen
- Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarkfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen als die rheumatoide Arthritis oder die Psoriasis-Arthritis haben

KONTRAINDIKATIONEN

Im Hinblick auf die oben genannten Risiken ist Leflunomid STADA kontraindiziert bei:

- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Patienten mit schwerem Immundefekt, z.B. AIDS
- Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarkfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen als die rheumatoide Arthritis oder die Psoriasis-Arthritis haben
- Patienten mit schweren Infektionen
- Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keinen zuverlässigen Empfängnischutz praktizieren, sowohl während der Behandlung mit Leflunomid als auch nach Beenden der Therapie, solange der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten über 0,02 mg/l liegt. Eine Schwangerschaft muss vor Therapiebeginn mit Leflunomid ausgeschlossen werden.